Aus der Inneren Abteilung des St. Georg-Krankenhauses
zu Breslau
(Primärarzt: Dozent Dr. med. Joseph Severin)

Die essentielle Aleukia haemorrhagica sive Panmyelophthise in ihrer Bedeutung für den Zahnarzt.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Georg Thürnagel
appr. Zahnarzt
Krotoschin (Warthegau)

Breslau 1940

Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H., Breslau 1, Ursulinerstr. 1

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.

1. Referent: Dozent Dr. Severin
2. Referent: Prof. Dr. Bittorf
Dekan: Prof. Dr. Gottron.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Begriffsbestimmung und Geschichte: Diese, wenn auch seltene, für den Zahnarzt jedoch außerordentlich wichtige und höchst interessante Erkrankung ist eine wohlumschriebene Krankheit sui generis, weder eine Abart beliebiger Anaemien, noch eine besondere Verlaufsform beliebiger septischer Infektionen. Sie bietet einen charakteristischen, wohlumrissenen Symptomenkomplex dar, von denen ihre drei Komponenten: 1. schwerste progrediente Anaemie mit ihren Begleiterscheinungen und eigenartiger Blutformel, 2. ein aleukocytärer Zustand, eine Granulocytopenie mit consecutiver septisch-ulcerösnekrotisierender Entzündung der Schleimhäute und 3. eine maligne thrombopenische haemorrhagische Diathese im Vordergrund stehen.

Wenn auch von den einzelnen Komponenten die eine oder die andere mehr oder weniger in Erscheinung zu treten pflegt, so ist doch als Quintessenz des gesamten Krankheitsprozesses das Schwinden der blutbildenden Zentren des Knochenmarks anzusprechen. Dabei werden nicht allein die blutbildenden Herde im Mark der platten Knochen (Rippen, Wirbel usw.) und der Epiphysen der langen Röhrenknochen zerstört, vielmehr bleibt auch die Umstellung des Fettmarkes der Röhrenknochen in rotes Zellmark, ein Prozeß, der sich unter normalen Verhältnisssen als Reaktion auf größere Blutverluste nach Cohnheim* einzustellen pflegt, so wie die extramedulläre Blutbildung aus.

Die Tatsache, daß diese oder jene der drei Komponenten einmal besonders in Erscheinung getreten ist, hat nun frühere Autoren veranlaßt, den gerade dominierenden Faktor als primäre Ursache anzusprechen, so daß viele Fälle der Literatur unter falscher Flagge segeln, bald als Perniziosa oder als sekundäre Anaemie mit Markerschöpfung, bald als Sepsis, bald als Morbus maculosus Werlhofi, bald als sporadischer Skorbut usw.

Was die **Geschichte** der Erkrankung angeht, so hat Ehrlich* diese Erkrankung im Jahre 1888 zuerst intra vitam diagnostiziert und veröffentlicht. Er nannte einen Fall von „posthaemorrhagischer" Anaemie, bedingt durch schwerste uterine

Blutungen, bei der er nach der Blutanalyse trotz stärkster Blutverluste das Ausbleiben der regeneratorischen Umwandlung des Fettmarkes der langen Röhrenknochen in myeloisches Gewebe schon zu Lebzeiten des Patienten annahm und später auch autoptisch nachweisen konnte, „aplastische Anaemie". Türk (1) bezeichnete sie später als aplastisch-hämolytische Anaemie, Pappenheim (2) als aregeneratorische Anaemie, Weber (3) als Aplastikaemie, Roversi (4) als Mielosi globale aplastica, andere später weniger treffend als anhämopoetische, paralytische oder asthenische Anaemie.

1900 entdeckte Engel (5) außer der fehlenden Umwandlung des Fettmarkes der Röhrenknochen in Zellmark bei einem derartigen Falle auch noch die Degeneration und völlige Auflösung des hämatopoetischen Gewebes der Rippen, die normalerweise die dauernd funktionierenden Blutbildungsherde des Erwachsenen sind.

Wenige Jahre später wurden diese Befunde von Hirschfeld* u. a. bestätigt, der neben der Anaemie die hämorrhagische Diathese im klinischen Bilde besonders hervorhob.

Türk (l. c.) und Helly (6) haben als erste bei einem vermeintlichen Sepsisfall auf die Verkümmerung des Granulocytenapparates und die hierdurch verursachten und im Krankheitsbild dominierenden nekrotisierenden Entzündungen hingewiesen, hierfür die septische Infektion als Ursache angenommen, während E. Frank* sie als Folge des aleukocytären Zustandes (Sepsis ex Neutropenia) ansieht.

1915 hat E. Frank (l. c.) nach dem führenden klinischen und hämatologischen Symptom die Krankheit als „haemorrhagische Aleukie" bezeichnet. Aleukie im Gegensatz zu Alymphie soll sagen, daß alle farblosen myeloischen Elemente im Blut (Blutplättchen, polynucleäre und eosinophile Leukocyten) und vor allem deren Stamm- und Bildungszellen im Knochenmark selbst (Megakaryocyten, Myeloblasten, Myelocyten) sowie auch die hämoglobinfreien Vorstufen der roten Blutkörperchen (Erythrogonien) der Vernichtung anheimfallen. Die aplastische Anaemie sive Aleukia haemorrhagica ist nach Frank keine primäre hämolytische Erythrotoxikose mit sekundärem Fehlen der Regeneration, vielmehr eine primäre Leuko-Myelotoxikose mit teils posthämorrhagischer, teils myelophthisischer Anaemie.

Mit Rücksicht auf die vollständige Zerstörung der gesamten hämatopoetischen Systeme, der erythroblastischen, leukoblastischen und thromboblastischen Bildungsherde, ist von Frank für die Aleukia haemorrhagica auch der Name „Pan-

myelophthisie" geprägt worden, der vielleicht am zutreffendsten ist, weil er hiermit den Kern des pathogenetischen Geschehens trifft. Später ist noch eine Vielzahl von Bezeichnungen für das vorliegende Krankheitsbild vorgeschlagen worden. Naegeli (7) spricht von Panmyelopathie, Askanazy (8) von Panmyelopathia atrophica, Bock (9) von Panmyelotoxicose, Klemperer* von Amyelie, Kaznelson (10) von Amyelhämie usw.

Klinische Symptomatologie: Die hämorrhagische Aleukie ist eine sehr seltene Krankheitsform. Sie kommt in allen Altersklassen zur Beobachtung und scheint vorzugsweise Adoleszenten und jüngere Erwachsene, das Alter zwischen 10 bis 35 Jahren, zu befallen, jedoch wird nach der Literatur auch das Greisen- und Kindesalter nicht verschont.

Die Krankheit macht keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Bei manchen Fällen soll eine familiäre Anfälligkeit des hämatopoetischen Apparates gefunden worden sein (Straßer [11]).

Der **Krankheitsbeginn** ist meistens schleichend. Die Kranken klagen seit Wochen oder Monaten trotz eines noch manchmal recht befriedigenden Ernährungszustandes über eine sich ständig steigernde Schwäche, Hinfälligkeit und Ermüdbarkeit, Herzklopfen bei geringsten Anstrengungen, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen usw. Schon während dieser Krankheitsperiode sind geringfügige Zeichen erhöhter Blutungsbereitschaft, und zwar als Manifestation der beginnenden hämorrhagischen Diathese: geringfügiges Nasenbluten, Bluten des Zahnfleisches beim Putzen der Zähne, Vermehrung des menstruellen Blutabganges bemerkbar, denen der Kranke anfangs wenig Bedeutung beizulegen pflegt, und die ihn noch nicht zum Arzt führen. Erst wenn die Blutungen der Schleimhäute stärker werden oder auf der Haut große Blutflecken (Ekchymosen) oder ein universelles, petechiales Exanthem auftreten oder der Umgebung die starke Blässe auffällt, stellen sich die Patienten dem Arzt vor, nachdem so schon seit Krankheitsbeginn mehrere Wochen oder sogar einige Monate vergangen sind. Auch eine raschere Entwicklung des Symptomenbildes, ein ganz akuter Beginn der Erkrankung kommt nicht allzu selten vor.

Die drei früher besprochenen charakteristischen Komponenten der Erkrankung ergeben die führenden Symptome des Krankheitsbildes.

Als Zeichen einer bereits mehr oder weniger hochgradigen Anaemie fällt zunächst die starke fahle Blässe der Haut und Schleimhäute ohne ikterisches oder subikterisches Kolorit bei einem meist noch recht guten Ernährungszustand auf. Die Zeichen einer vermehrten Hämolyse fehlen: das Blutserum ist farblos, der Bilirubingehalt des Blutes ist niedrig, auch Galle, Stuhl und Harn zeigen niedrigen Farbstoffgehalt. Milz, Leber und Lymphdrüsen sind meistens nicht vergrößert, die Milzdämpfung gelegentlich sogar verkleinert (Milzatrophie). Zungenbeschwerden fehlen gewöhnlich. Es bestehen keine Zeichen von Glossitis. Die Salzsäuresekretion des Magens zeigt häufig normale Werte, jedoch sind auch Fälle von kompletter Achylie beschrieben, was wohl mit der schweren Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes zu erklären sein dürfte, da der Castlesche endogene Faktor im Magensaft vorhanden ist. Als weitere Folgen der schweren Blutarmut findet man am Herzen Dilatationen, anaemische Geräusche, Tachycardie, ferner Beklemmungsgefühle und Dyspnoe.

Die Zeichen der hämorrhagischen Diathese infolge der Thrombopenie können spärlich entwickelt sein oder häufig schon im Beginn der Erkrankung als dominierender Befund das ganze Krankheitsbild beherrschen. Am häufigsten sind wohl die Blutungen der Haut, der Nasenschleimhaut (Nasenbluten = Epistaxis), der Mundschleimhaut und die Blutungen aus dem Zahnfleisch. Nicht selten sind stärkere Genitalblutungen, Magen-, Darm- und Hämorrhoidalblutungen, seltener Blutungen der Harnwege, der Luftwege und der Lunge, der Augennetzhaut, des Labyrinths, des Gehirns und der Hirnhäute. Jede subkutane Injektion, jeder Schlag oder Stoß auf die Haut können umfangreiche Blutinfiltrationen hervorrufen. Aus dem Einstich in die Fingerbeere oder aus Schnittwunden kann das Blut noch viele Minuten, ja Stunden nachsickern (Nachblutungen), unter der Stauungsbinde häufen sich die Petechien.

Als Folge des Granulocytenschwundes zeigen die sichtbaren Schleimhäute entzündliche, geschwürige und nekrotisierende Prozesse. Das Zahnfleisch hat seine straffe Konsistenz verloren, ist an einzelnen Stellen durch Blutimbibition bläulich verfärbt und geschwollen, meist diffus aufgelockert, mit Blut und exsudierter Flüssigkeit durchtränkt und entzündlich verändert. Vielfach quellen die Interdentalpapillen schwammig hervor, sie sind morsch, zum Zerfall neigend, mißfarben, mit schmierigen Belägen versehen; man meint das Bild der skorbutischen Gingivitis vor sich zu haben. Die schwere Affektion des Zahnfleisches erweist sich jedoch nur als Teilerscheinung einer

sehr allgemeinen ulcerösen Stomatitis, indem auch die Wangen, die Zunge, die Tonsillen, die Pharynxwand der Sitz destruierender Prozesse sind. Die Mundhöhlenerkrankung präsentiert sich nicht nur als skorbutoide Gingivitis, sondern zugleich als Plaut-Vincentsche oder diphtheroide Angina mit tiefen Kratern in den Tonsillen, partieller Nekrose des Zäpfchens, mit fetzigen, mißfarbenen membranösen Auflagerungen am weichen Gaumen, an der hinteren Rachenwand, die sich nicht abstreifen lassen, sondern tief im Gewebe verankert sind und nach der Entfernung stark blutende, geschwürig veränderte Flächen zutage treten lassen. Die Gewebszerstörung kann sich auch in der Schleimhaut der Nase oder ihrer Nebenhöhlen etablieren oder sich vom Schlund aus tief in den Oesophagus oder in die Bronchien und sogar in die Lunge hinein erstrecken mit konsekutiver, hämorrhagisch-foetider Bronchitis und Lungengangrän. Schwerste Entzündungen mit gewebsdestruierenden Prozessen befallen auch die Blasen- und Nierenbeckenschleimhaut, das Endometrium, Vagina, Dickdarm- und Mastdarmschleimhaut. In manchen Fällen fehlen diese Schleimhautveränderungen, oder sie kommen erst in den terminalen Stadien zur Entwicklung. Dieses Verhalten treffen wir besonders bei langsamem, schleichenden Verlauf, wobei die Erscheinungen der Anaemie vorherrschen. Hingegen finden sich die ulcerösen Veränderungen besonders bei akut verlaufenden Formen, die dann auch meist hohes Fieber und ein septisches Bild zeigen. So liegt die Annahme einer kryptogenetischen Sepsis nahe, zumal als Folgen der Sekundärinfektion im Blut manchmal Bakterien nachgewiesen werden können.

Während das klinische Bild in seinen Symptomen stark variieren kann, so zeigt die morphologische Blutuntersuchung ein mehr einheitliches Bild: eine Verminderung sämtlicher aus dem Knochenmark stammenden Blutelemente: eine Anaemie, Leukopenie, Thrombopenie.

Bei der Blutuntersuchung fällt zunächst die hochgradige Verminderung der roten Blutkörperchen (Oligocythaemie) auf. Ihre Zahl erreicht häufig noch nicht eine Million im Kubikmillimeter. Ebenso ist der Farbstoffgehalt des Blutes ganz außerordentlich niedrig (Oligochromaemie). Der Farbstoffgehalt des einzelnen roten Blutkörperchens hält sich jedoch in den Grenzen der Norm, dementsprechend schwankt der Färbeindex etwa um 1,0 herum. Die Verminderung des Hämoglobinwertes wird nur in dem Ausmaß angetroffen, als es der noch vorhandenen Erythrocytenzahl entspricht. Trotz der Schwere der Anaemie zeigt das

gefärbte Blutbild einen auffälligen Mangel an morphologischen Veränderungen. Die roten Blutkörperchen wahren meistens ihre Größe und Form, so daß keine besondere Anisocytose oder Poikilocytose besteht. Die Färbbarkeit ist eine gute. Die Erythrocyten sind also im ganzen qualitativ ziemlich normal, nur quantitativ stark vermindert. Zeichen einer verstärkten Regeneration fehlen: Kernhaltige rote Blutkörperchen (Normoblasten) werden meistens überhaupt nicht oder nur ganz vereinzelt gefunden, ebensowenig polychromatophile, basophil getüpfelte und vitalgranulierte Erythrocyten.

Die weißen Blutkörperchen sind in ihrer Gesamtzahl ebenfalls stark vermindert, meist bewegen sich die Werte zwischen 1000 und 2000, man hat jedoch auch Senkungen bis zu wenigen 100 beobachtet. Bei der Differentialzählung findet man eine auffällige Verminderung der polymorphkernigen, neutrophilen Leukocyten, eine enorme absolute Neutropenie (bis 150 in 1 cmm), die ebenso wie bei der Agranulocytose aus dem Blute auch völlig verschwinden können. Findet man eine geringe Zahl von Leukocyten, so sind dies in der Regel ausgereifte Zellen mit geschrumpften Kernen, dunklem Chromatingerüst und grober, dunkler Granulation. Die eosinophilen Zellen und basophilen Leukocyten (Mastzellen) fehlen zumeist vollständig im peripheren Blute, die Monocyten sind stark vermindert. Pathologische Jugendformen wie Myelocyten, Promyelocyten, Myeloblasten weist das Blut nicht auf.

Die Lymphocyten sind im weißen Blutbild der Aleukia haemorrhagica am wenigsten geschädigt; sie imponieren durch ihre hohen Prozentzahlen und überwiegen häufig mit 60—80% bei der Differentialzählung. Diese oft angegebene relative Lymphocytose entspricht tatsächlich aber häufig einer Verminderung der Lymphocytenzahl, also einer absoluten Lymphopenie, es gibt aber auch Fälle mit normalen Lymphocytenzahlen und schließlich auch Fälle mit absoluter Lymphocytose. Unreife Lymphocyten, insbesondere abnorm große Formen, sowie sogenannte Gumprechtsche Schatten fehlen.

Es besteht eine fast konstante Thrombopenie, eine erhebliche Verminderung des dritten Formelementes des Blutes, der Blutplättchen. Diese symptomatische, sekundäre Thrombopenie kann die gleichen excessiven Grade erreichen, wie bei der „essentiellen" Form. Die vorhandenen Plättchen zeigen auch pathologische Formveränderungen, sie können abnorm groß, wie die Riesenplättchen bei der Werlhofschen Krankheit, oder klein und vielfach schlecht granuliert sein. Durch die Plättchenarmut sind die verlängerte Blutungszeit in vivo, die schlechte

oder fehlende Retraktilität des Blutkuchens, der positive Rumpel-Leedesche Stauungsversuch und das Klopfphänomen bedingt. Die Gerinnungszeit in vitro ist auch hier normal.

Selbstverständlich gilt das soeben geschilderte Blutbild für ausgesprochene Fälle von Aleukia haemorrhagica auf der Höhe der Erkrankung. Die Zerstörung des myeloischen Gewebes wird sich nicht unter allen Umständen auf sämtliche Elemente des Knochenmarks erstrecken. Die Empfindlichkeit der drei Gruppen von Stammzellen: der Erythrogonien, der Myeloblasten und der Megakaryocyten wird sicherlich der krankmachenden Noxe genüber eine verschiedene sein und dürfte zudem auch individuellen, konstitutionell bedingten Schwankungen unterliegen. Auch der Grad der Erkrankung, in dem sich der Patient zur Zeit der Blutuntersuchung befindet, bringt ebenfalls erhebliche Variationen in das Blutbild. Am empfindlichsten gegen Myelotoxine ist sicherlich das thromboblastische Gewebe, die Megakaryocyten, weshalb im Anfangsstadium der Aleukie die Hämorrhagien das klinische Bild häufig beherrschen. Bedeutend widerstandsfähiger muß das erythroblastische Gewebe sein, denn trotz bereits fortgeschrittener Atrophie des Knochenmarkes lassen sich im Blut noch Erythrocytenzahlen bis zur Hälfte des normalen Bestandes feststellen. Allerdings können diese Befunde in der verhältnismäßig langen Lebensdauer der roten Blutkörperchen und der reduzierten physiologischen Hämolyse auch ihre Begründung finden. Dagegen ist die Resistenz des leukoblastischen Gewebes erheblich größer. Denn wenn schon eine schwere Anaemie und Thrombopenie vorhanden ist und im Knochenmark nur noch Spuren von Erythroblasten und Megakaryocyten nachweisbar sind, lassen sich immer noch erheblich größere Mengen von Leukoblasten zählen.

Der **Krankheitsverlauf** der Aleukia haemorrhagica zeigt mehrere Verlaufsformen, und zwar eine akute und eine chronische. Die akute bösartige Form beginnt von vornherein mit hohem Fieber, Schüttelfrösten, schwersten Blutungen der Haut und Schleimhäute, Nekrosen und Ulcerationen der Schleimhäute und zeigt während des unerbittlich vorwärts drängenden Krankheitsverlaufs eine progrediente Anaemie. In solchen Fällen können auch pathogene Keime aus dem Blut gezüchtet werden. Man steht dann unter dem Eindruck einer foudroyant verlaufenden, septischen Erkrankung mit ihren Komplikationen, die in manchen Fällen in wenigen Tagen (perakuter Verlauf), beziehungsweise Wochen (akuter Verlauf) ad exitum führt.

Nicht selten besteht ein ausgesprochen schleichender, ganz langsam progredienter, chronischer Verlauf, der sich

über Wochen und Monate erstrecken kann, wobei die Zeichen der sich entwickelnden Anaemie und auch zunehmender hämorrhagischer Diathese das Bild beherrschen. Die Temperatur kann dabei lange Zeit normal bleiben oder ist unregelmäßig subfebril. Dieser schleichende Verlauf kann plötzlich in einen akuten hochfieberhaften Zustand mit nekrotisierenden Schleimhautveränderungen und septischem Bild umschlagen.

Nachstehend die Krankengeschichten von drei durch Herrn Primärarzt Dozent Dr. med. Joseph Severin beobachteten Fälle von essentieller Aleukia haemorrhagica sive Panmyelophthise und deren Auswertung.

Fall 1: A. P., Kaufmann, 20 Jahre. Behandlung im St. Georg-Krankenhaus vom 30. 10. 28 bis 7. 11. 28 (Exitus).

Familienanamnese: Mutter lebt, ist gesund. Vater im Felde gefallen. Patient ist seit dem 8. Lebensjahre von Pflegeeltern aufgezogen worden. Keine Geschwister.

Eigene Anamnese: Patient hatte als Kind Masern, war sonst angeblich wenig krank, keine Erkältungskrankheiten, keine Halsentzündungen. 1927 Grippe (8 Tage). Vor vier Monaten in ambulanter Behandlung wegen Plaut-Vincent-Angina.

Jetzige Erkrankung: Patient erkrankte plötzlich in der Nacht vom 13. zum 14. 10. 28 aus völligem Wohlbefinden heraus. Er kam abends noch völlig frisch und fidel aus dem Theater nach Hause und legte sich zu Bett. Früh gegen 7 Uhr (14. 10.) beim Erwachen konnte Patient sich „nicht mehr rühren" und „lag völlig steif". Bei Bewegung der Beine Schmerzen im Rücken und beim Ausstrecken des rechten Armes Schmerzen im rechten Ellenbogengelenk. Temperatur wurde nicht gemessen. Nachmittags Besserung. Patient stand auf, fühlte sich aber elend und blieb zu Haus. Die Nacht schlief er leidlich. Am 15. 10. 28 ging er zum Hausarzt, der Grippe feststellte. Verordnung Fiebertabletten, Appetitmittel, als Einreibung Dolorsan. Eine Woche lang ohne jede Kontrolle der Temperaturen in ambulanter Behandlung des Arztes. Patient ging jeden zweiten Tag zum Arzt, fühlte sich sehr elend, konnte kaum die Treppe steigen, legte sich zu Haus gleich ins Bett (einmal Fieber gemessen 38,9° C.). Sieben Tage nach Beginn der Erkrankung in der Nacht vom 20. zum 21. 10. 28 heftige Halsschmerzen, Schlingbeschwerden. Suppe mit Nudeln konnte noch gegessen werden. Am 21. 10. 28 früh ging Patient wieder in die Sprechstunde des Arztes, der die Erkrankung für „eine kleine Geschichte" hielt. Zum nächsten Tag wurde er noch

in die Sprechstunde bestellt. Am 22. 10. 28 früh in der Sprechstunde Plaut-Vincent-Angina festgestellt. Der Arzt verordnete Salvarsan und machte mittags damit eine Pinselung dreimal hintereinander, anschließend Gurgeln. Für den nächsten Tag nochmals bestellt (23. 10. 28). Feststellung von Besserung. Am 24. 10. 28 Feststellung der Verschlimmerung; daraufhin ging Patient auf eigenen Entschluß zu Prof. Boenninghaus, der zwei Tage (25. und 26. 10. 28) mit Chromsäure pinselte und dann wegen des hohen Fiebers stationäre Behandlung veranlaßte. Krankenhausaufnahme am 30. 10. 28 auf die Hals-, Nasen-, Ohren-Abteilung (Prof. Boenninghaus). Hinzuziehung des Internisten (Dozent Dr. Severin).

Die interne Untersuchung am 30. 10. 28 ergab folgenden objektiven Befund:

Mittelgroßer, schlank gewachsener junger Mann in reduziertem Ernährungszustand.

Haut und sichtbare Schleimhäute blaß.

Keine Oedeme, keine Exantheme, keine fühlbaren Drüsenschwellungen.

Augen: Skleren auffallend weiß, nicht ikterisch. Pupillen gleich-, mittelweit, reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Bewegungen frei. Kein Nystagmus.

Keine Nackensteifigkeit.

Mundhöhle: Gebiß gut. Zunge trocken, stark belegt; starker Foetor ex ore. Zahnfleisch leicht geschwollen und gerötet.

Am oberen Pol der linken Tonsille und linken oberen Gaumenfalte halbmondförmiges, mit weißlichen und dunkelschwarzen Nekrosen belegtes Geschwür. Sprache klosig-belegt, subjektiv schmerzhaft, besonders beim Schlingen heftige Schmerzen. Rechte Tonsille und hinterer Rachen frei.

Thorax: Mittelbreit, leidlich gewölbt, dehnt sich bei Atmung gut aus. Atmung oberflächlich, etwas beschleunigt. Lungengrenzen an normaler Stelle, gut verschieblich. Über den Lungen normaler Klopfschall und reines bläschenförmiges Atmungsgeräusch ohne Nebengeräusche.

Herz: Grenzen: Rechter Sternalrand, ½ Querfinger innerhalb linker Mamillarlinie, 3. Rippe. Töne: 1. Ton an der Spitze etwas betont. 2. Töne an der Basis mäßig klappend.

Puls: Regelmäßig, gleichmäßig, mittelvoll, beschleunigt, 110.

Abdomen: Flach, weich, gut eindrückbar, nirgends Druckschmerzhaftigkeit, keine Resistenz fühlbar.

Leber: Perkutorisch nicht vergrößert; unterer Leberrand nicht palpabel.

Milz: Nicht palpabel, perkutorisch nicht vergrößert.

Extremitäten: Ohne Befund.

Reflexe: Normal auslösbar. Keine Pyramidensymptome.

Temperaturen: 39,1° C. Puls: 110 Schläge in der Minute.

Urin: Albumen positiv, Saccharum negativ, Bilirubin, Urobilin negativ, Urobilinogen Spur, Diazo, Indikan negativ; im Sediment hyaline Zylinder, Leukocyten, Harnsäurekristalle.

Therapie: Digalen dreimal 20 Tropfen, Gurgeln mit H_2O_2, Halsumschläge.

31. 10. 28: Temperaturen: 37,4 bis 38,3° C. Puls 102—105. Elektrocollargol 5 ccm intravenös.

1. 11. 28: Temperatur früh: 37,6°, abends 39,1° C.

Blutstatus:

Hämoglobin	55%
Erythrocyten	3 360 000
Färbeindex	0,84
Leukocyten (nicht nüchtern):	1000
Differentialzählung:	
stabkernig Leukocyten	16%
segmentkernige Leukocyten	6%
Lymphocyten	78%

Die roten und die weißen Blutkörperchen weisen keine pathologischen Veränderungen auf. Man sieht im Ausstrich sehr spärliche Blutplättchen, die meistenteils groß sind.

2. 11. 28: Temperatur: früh 37,6°, abends 39° C. Puls 92—112.

Elektrocollargol 5 ccm intravenös.

3. 11. 28: Verlegung auf die Innere Abteilung:

Temperatur: früh 38,5°, abends 39,4° C. Puls 106—112.

Neosalvarsan 0,15 g intravenös.

4. 11. 28: Temperatur: früh 38,8°, abends 38,8° C.

Allgemeinbefinden: subjektiv schlechter. Patient klagt über zunehmende Schlingbeschwerden, Verschleimung.

Objektiv Fortschreiten der nekrotisierenden Entzündung an der linken Tonsille, entzündliche Schwellung der Umgebung. Zunehmende Stomatitis. Zahnfleisch belegt, geschwollen, blutet. Auf den Lippen kleine blutige Pusteln. Keinerlei Hautblutungen.

5. 11. 28: Temperatur: früh 39,2° C. Puls 108.

Blutstatus:

Hämoglobin	45%
Erythrocyten	2 530 000
Färbeindex	0,9
Leukocyten nüchtern	900
Thrombocyten nüchtern	46 000

Differentialzählung: Im ganzen Präparat zwei segmentkernige Leukocyten, 15 Lymphocyten, 1 Plasmazelle, 1 Monocyt.

Gerinnungszeit in vitro:

Beginn nach 9 Minuten,
Ende nach 16 Minuten.

Blutungszeit in vivo: 4½ Minuten.

Stauungsversuch: negativ.

Die bakteriologische Untersuchung ergab (Hygienisches Institut der Universität): In 1 ccm Citratblut 12 Keime, und zwar Staphylococcus aureus haemolyticus.

Wassermann im Blut: negativ.

Röntgenbestrahlung (15 Uhr): Beide Ober- und Unterschenkel je ein Feld ½ H.E.D.

Nachmittags Temperaturanstieg bis 40,4° C. Puls 104—116.

6. 11. 28: Temperatur: früh 40°. Puls 120.

Blutstatus: Nüchtern Leukocyten 400.

Im ganzen Präparat 16 Lymphocyten, 1 Endothelzelle, 1 lymphatische Plasmazelle.

Temperaturen abends um 40° C. Puls 140.

Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Hämorrhagische Pusteln an Lippen und Mundschleimhaut ohne Eiterbildung. An Brust und Bauch einzelne livide dunkle Pusteln, die kraterförmige Eindellung zeigen ohne entzündlichen Hof, ohne Eiterbildung.

7. 11. 28: Temperatur 39,5° C. Puls 108.

Blutstatus:

Nüchtern Leukocyten	400
Nüchtern Thrombocyten	43 000

Im ganzen Präparat 6 Lymphocyten, 1 Monocyt, 1 Erythroblast.

Unter zunehmender Benommenheit, hoher Pulsfrequenz mit Herzjagen, rascher, oberflächlicher Atmung tritt allmählich der Exitus letalis ein.

Diagnose: Essentielle Aleukia haemorrhagica (Panmyelophthise).

Zusammenfassung: In unserem Falle handelt es sich um einen 20jährigen jungen Mann, der in den ersten Tagen an Kreuz- und Gelenkschmerzen mit Steifigkeit, nach 7 Tagen erst an heftigsten Halsschmerzen mit Schlingbeschwerden und Fieber erkrankte. Am 9. Tage der Erkrankung wurde eine Plaut-Vincent-Angina festgestellt, woran er nach der Anamnese schon einmal vor 4 Monaten gelitten hatte. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus bestand Blässe der Haut und sichtbaren Schleimhäute ohne Subikterus der Skleren, ein nekrotisches Geschwür an der linken Tonsille und am linken Gaumenbogen, das sich im Verlaufe der Erkrankung immer mehr vergrößerte und eine oedematöse Schwellung der Umgebung bedingte. Der Prozeß blieb lokal, ohne auf die andere Tonsille und den Rachen überzugreifen. Ebenfalls blieb die Zunge verschont. Einige Tage später stellten sich Beläge auf dem Zahnfleisch ein, das geschwollen war und leicht blutete. Die Stomatitis verschlimmerte sich von Tag zu Tag. Auch stellten sich an den Lippen und Mundschleimhaut hämorrhagische Pusteln ein, ebenso an Brust und Bauch. Ikterus ist im Verlauf der Krankheit nicht aufgetreten. Die übrigen inneren Organe, besonders Leber und Milz, ergaben keinen pathologischen Befund. Die bakteriologische Untersuchung des Blutes ergab Staphylococcus aureus haemolyticus, und zwar 12 Keime in 1 ccm Citratblut. Die Untersuchung des Blutbildes, und zwar die geringe Leukocytenzahl ließ zuerst den Verdacht auf eine echte essentielle Agranulocytose aufkommen, zumal anfangs keinerlei Hautblutungen vorhanden waren. Die Zählungen der weißen Blutkörperchen ergaben nämlich eine dauernde Abnahme derselben. Während bei der ersten die Gesamtleukocytenzahl noch 1000 betrug, war sie bei der zweiten auf 900, bei der dritten sogar auf 400 gesunken und verblieb auf dieser Höhe bis zum Tode. Die qualitative Differenzierung der weißen Blutkörperchen ergab zuerst erhebliche Verminderung, zuletzt absolutes Fehlen von granulierten, d. h. von neutrophilen und eosinophilen Leukocyten, wodurch auch der bakteriologische Blutbefund zu erklären wäre (Sekundärinfektion). Die genaue Analyse des gesamten Blutbildes klärte jedoch den Fall auf. Gegen die Annahme einer echten genuinen Agranulocytose spricht in unserem Falle die starke progressive Verminderung des Blutfarbstoffes (Oligochromämie), die progressive Verminderung der Erythrocyten (Oligocythämie), die im übrigen keine pathologischen Veränderungen

(keine Jugendformen) aufweisen, sowie die starke Herabsetzung der Blutplättchenzahl (Thrombopenie), verbunden mit leichter hämorrhagischer Diathese erst im späteren Verlauf der Erkrankung. Aus diesen unterschiedlichen Gründen ist das Krankheitsbild in unserem Falle hämatologisch als eine progressive Aleukie (hochgradige Leukopenie, Thrombopenie und Anämie) zu deuten. Trotz aller möglichen therapeutischen Maßnahmen, wie intravenöse Elektrocollargol-, Neosalvarsaninjektionen, Röntgenreizbestrahlungen der langen Röhrenknochen kam Patient in kurzer Zeit, schon 3 Wochen nach Beginn der Erkrankung, ad Exitum.

Fall 2: X. Y., Schüler, 9 Jahre, Aufnahme ins St. Georg-Krankenhaus am 18. 11. 34 bis 4. 12. 34 (Exitus).

Familienanamnese: Eltern leben, sind gesund. Mutter hatte keine Totgeburt oder Abort. Vater hat Gonorrhoe durchgemacht, keine Lues. Pat. ist das einzige Kind.

Eigene Anamnese: Als Kleinkind Masern und Keuchhusten, im Anschluß an letzteren doppelseitige Lungenentzündung.

Mit 4 Jahren Entfernung von Rachenwucherungen, im Anschluß daran Otitis media links mit Aufmeißelung (Prof. Boenninghaus).

Patient hat sonst keinerlei ernste Krankheiten durchgemacht.

Jetzige Krankheit: Nach Angabe der Eltern ist der Junge seit 8 Wochen blaß, schlapp und müde, der Appetit hat nachgelassen. Seit 4 Wochen hat die Blässe zugenommen. Der Junge besuchte jedoch weiter die Schule bis 17. 11. 34. Ein Arzt wurde bis jetzt nicht konsultiert.

Seit einigen Tagen bemerkten die Eltern blaue Flecke am ganzen Körper, besonders wenn sich der Patient gestoßen hatte. Eine in der Schule vom Lehrer erhaltene Ohrfeige habe blaue Striemen im Gesicht hinterlassen. Auch an den Lippen entstanden Risse, aus denen sich wässriges Blut entleerte.

Am 17. 11. wurde das Kind bettlägerig, am 18. 11. Aufnahme ins St. Georg-Krankenhaus.

18. 11.: Objektiver Befund: Mittelgroßer, stark blasser Patient in relativ gutem Ernährungszustand. Mongoloider Typ.

Haut: Prall-elastisch-pastös. Kein Ikterus oder Subikterus der Haut und Schleimhäute (Skleren, weicher Gaumen). Schleimhäute leicht cyanotisch.

Temperatur: 37° C., Puls: 112.

Starkes Nasenbluten.

Hautblutungen: An beiden Ober- und Unterarmen flächenhafte Blutungen von Pfennig- bis Dreimarkstückgröße (dunkelbraun-bläuliche Flecke), besonders sind die Streckseiten bevorzugt. Ellenbogengelenke beiderseits von diffusen Hautblutungen bedeckt. Auf dem Abdomen finden sich kleine punktförmige Blutungen, gleichfalls flächenhafte Blutungen an der linken Darmbeinschaufel und am linken Oberschenkel. Der rechte Oberschenkel ist von punktförmigen Blutungen bedeckt. An beiden Knien und Unterschenkeln punktförmige, pfennig- bis markstückgroße Blutungen von grau-bläulich-brauner Farbe. Die Blutungen treten hauptsächlich dort auf, wo zwischen Haut und Knochen wenig Weichteile liegen.

Im Gesicht am linken Unterkiefer strichförmige Hautblutungen. An Ober- und Unterlippe linsengroße Blutungen.

Mundhöhle: An der rechten und linken Wangenschleimhaut gegenüber den letzten Molaren etwa linsengroße Blutungen. Ebenfalls Blutungen am Mundboden und petechiale Blutungen am weichen und harten Gaumen. Oberhalb der rechten Tonsille ebenfalls eine etwa stecknadelkopfgroße Blutung, ferner Blutungen am rechten unteren Zahnfleisch.

Gebiß: Teilweise kariös (plombiert), sonst o. B. Vordere obere Schneidezähne weit auseinanderstehend.

Zunge: Feucht, nicht belegt. Zahnfleisch blaß, nicht entzündet.

Tonsillen: Beiderseits hypertrophisch und zerklüftet, sonst o. B.

Hinter dem linken Ohr reizlose Aufmeißelungsnarbe.

Thorax: Mammae angedeutet. Lungengrenzen normal, gut verschieblich. Über den Lungen lauter sonorer Klopfschall, auskultatorisch überall broncho-vesikuläres Atmungsgeräusch, rechts vorn oben und rechts hinten unten vereinzelt Brummen zu hören.

Auswurf: Leicht blutig-schleimig.

Cor: Grenzen: rechter Sternalrand, III. Rippe, etwas außerhalb der linken Mamillarlinie. Herzaktion beschleunigt, regelmäßig. Töne: 1. Ton über der Spitze paukend. Über allen Ostien systolisches Geräusch zu hören.

Puls: Beschleunigt, 112—120 Schläge in der Minute, regelmäßig, gut gefüllt.

Abdomen: Diffuse reflektorische Abwehrspannung.

Leber, Milz: Nicht zu fühlen. Nierengegend: Beiderseits frei.

Keine Drüsen palpabel weder am Halse, in den Leistenbeugen oder Achselhöhlen.

Nervensystem: Pupillen rechts = links, mittelweit, reagieren auf Lichteinfall und Konvergenz. Patellar- und Achillessehnenreflexe: rechts = links positiv. Keine Pyramidensymptome.

Urin: Albumen positiv (feiner Hauch), Zucker, Bilirubin, Urobilin, Indikan, Diazo negativ, Urobilinogen positiv (Spur); im Sediment einzelne Leukocyten.

19. 11. 34: Nüchtern Blutkörperchensenkung (May-Buchwald): 45 Teilstriche in einer Stunde (7—8 fach beschleunigt).

Nasenbluten.

Blutstatus:

Nüchtern Leukocyten	2 200
Nüchtern Thrombocyten	8 000
Hämoglobin	34%
Erythrocyten	1 780 000
Färbeindex	1,0
Differentialzählung:	
stabkernige Leukocyten	1%
segmentkernige Leukocyten	9%
Lymphocyten	88%
Monocyten	1%
Plasmazellen	1%

Die morphologischen Veränderungen, die das rote Blutbild charakterisiert, sind das Fehlen der Regenerationsformen einerseits (keine Polychromasie, basophile Tüpfelung oder Normoblasten usw.) und andererseits das Vorhandensein von Anisocytose mit Mikrocyten, sowie Erythrocyten, die nicht vergrößert sind, aber deutlich hyperchrom und ohne Dellenbildung. Blutplättchen waren nur sehr vereinzelt zu finden; sie sind von normaler morphologischer Struktur. Die Leuko- sowie Lymphocyten haben normalen Bau.

Stauungs- und Klopfversuch: positiv.

Blutungszeit in vivo: 9 Minuten.

Gerinnungszeit in vitro:

beginnend nach 9 Minuten,
komplett nach 25 Minuten.

Resistenzbestimmung der roten Blutkörperchen:

beginnende Hämolyse bei 0,34% NaCl,
komplette Hämolyse bei 0,17% NaCl.

Blutwassermann: zweifelhaft, Flockungsreaktionen (Meinicke, Kahn usw.) negativ.

Temperaturen: 36,8—37,6° C. Puls: 104—108.

Patient hustet blutiges Sputum aus.

20. 11: Nasenbluten.

Blutstatus **vor** der Adrenalin-Injektion:

Nüchtern Leukocyten	2 200
Nüchtern Thrombocyten	10 800
Differentialzählung:	
stabkernige Leukocyten	1%
segmentkernige Leukocyten	15%
eosinophile Leukocyten	3%
kleine Lymphocyten	79%
Monocyten	2%

Adrenalininjektion: 1 ccm einer 1‰igen Lösung.

Blutstatus:

30 Minuten **nach** der Injektion:

Leukocyten	2 800
Thrombocyten	26 000
Differentialzählung:	
segmentkernige Leukocyten	23%
eosinophile Leukocyten	1%
Lymphocyten	75%
Monocyten	1%

60 Minuten **nach** der Adrenalininjektion:

Leukocyten	3 300
Thrombocyten	20 000
Differentialzählung:	
stabkernige Leukocyten	3%
segmentkernige Leukocyten	22%
eosinophile Leukocyten	4%
Lymphocyten	68%
Monocyten	3%

Auf 100 weiße Zellen entfällt 1 Normoblast.

4 Stunden **nach** der Adrenalininjektion:

Leukocyten	2 100
Differentialzählung:	
stabkernige Leukocyten	4%
segmentkernige Leukocyten	26%
eosinophile Leukocyten	1%
Lymphocyten	64%
Monocyten	5%

Das rote Blutbild zeigt dieselbe Zusammensetzung wie am 19. 11. Die Leukocyten sowie Lymphocyten weichen nicht von der Norm ab. Die Blutplättchen, die man vereinzelt findet, sind groß.

Auswurf: blutig-schleimig. Tbc.-Bazillen negativ.

Temperaturen: 37,2—37,4° C., Puls: 100—108.

21. 11.: Nasenbluten.

Temperaturen: 36,9—37,1° C., Puls: 102—116.

An den Lippen Rhagaden. Kleine dunkle Blutkrusten an der Oberlippe.

Mundhöhle: Zahnfleisch blaß, aufgelockert, nicht wesentlich entzündet. An zwei Stellen des Ober- und Unterkiefers blutet das Zahnfleisch frisch um den Zahnhals. Mehrere zirka pfennigstückgroße Blutungen an der Wangenschleimhaut beiderseits, flohstichartige Blutungen am harten Gaumen.

An den Fingereinstichstellen bläuliche Verfärbung (Kochersche Ringe).

Keine Drüsen am Körper palpabel.

Leber und Milz nicht palpabel.

Um 10 Uhr abends setzt ein Erstickungsanfall ein, es wird blutiger Schleim ausgehustet.

Auswurf: Blutig-schleimig. Tuberkelbazillen negativ.

Faeces: Blut positiv.

Augenhintergrund (Geh.Rat Groenouw): Augenhintergrund durchaus normal, keine Blutungen.

22. 11.: Nasenbluten.

Temperatur: morgens 36,8°, steigt abends bis 38,6° C. an. Puls 116—120.

An der Oberlippe zwei blutende Rhagaden. Rachen frei. An der hinteren Rachenwand sieht man Blut aus dem Nasen-Rachenraum herunterfließen.

Über den Lungen hinten beiderseits Giemen und Schnurren.

Stuhl: Blut stark positiv.

23. 11.: Kein Nasenbluten mehr.

Morgens Temperatur 37,8° C., Puls: 116.

Nüchtern Leukocyten	2 200
Hämoglobin	27%
Erythrocyten	1 070 000
Färbeindex	1,2

Differentialzählung:

stabkernige Leukocyten	1%
segmentkernige Leukocyten	21%
Lymphocyten	78%
Monocyten	1%

Im Laufe des Vormittags starkes Blutbrechen.

Mittags 2 Uhr Bluttransfusion: 400 ccm.

Um 3 Uhr: 20 Minuten dauernder starker Schüttelfrost.

Temperatur steigt bis 39,8° C., Puls: 140, abends 39° C., Puls: 128.

24. 11.: Temperaturen unter 37° C., Puls: 96—100.

Nüchtern Leukocyten	1 500
Thrombocyten	10 000
Hämoglobin	30%
Erythrocyten	1 510 000
Färbeindex	1,0

Differentialzählung:

stabkernige Leukocyten	1%
segmentkernige Leukocyten	24%
eosinophile Leukocyten	3%
Lymphocyten	69%
Monocyten	2%
Plasmazellen	1%

Die morphologischen Veränderungen am roten Blutbild entsprechen dem Befund vom 20. 11. Die weißen Zellen entsprechen durchaus der Norm. Die Blutplättchen, die vereinzelt zu finden sind, sind auffallend groß.

25. 11.: Temperaturen: 36,2°—37,2° C., Puls: 100—112.

Nasenbluten, blutiges Sputum. Teerstühle.

26. 11.: Temperaturen: 36,4°—37,2° C., Puls: 100—110.

Teerstühle.

27. 11.: Temperaturen: 36,6°—36,9° C., Puls: 110—104.

Urin: Albumen positiv Spur; im Sediment: keine Cylinder oder Erythrocyten.

Teerstühle.

29. 11.: Temperaturen 37°—38° C., Puls: 120—124.

Nüchtern Leukocyten	2 900
Nüchtern Thrombocyten	38 000
Hämoglobin	28%
Erythrocyten	1 670 000
Färbeindex	0,8

Im Erbrochenen:

freie Salzsäure	Ø
Gesamtacidität	14

Sanguis schwach positiv
Milchsäure schwach positiv
Mikroskopisch: Erythrocyten, keine langen Bazillen.

Mundhöhle: Die Blutungen in der Wangenschleimhaut sind verschwunden. Zahnfleisch nicht besonders entzündet. Zahnfleisch am linken hinteren oberen Backenzahn blutet.

30. 11.: Temperaturen: 37,1°—37,4° C., Puls: 100—108.

Patient erbricht mehrmals. Die Säurewerte wechseln (5 : 47, 30 : 80, Sanguis positiv Spur).

Mundhöhle: Am linken weichen Gaumen frische linsengroße Blutung. Frische Lippenblutungen.

1. 12.: Temperaturen: 36,7°—37,1° C., Puls um 100.

Erbrechen.

2. 12.: Temperaturen: 36,5°—37,9° C., Puls: 100—120.

Erbrechen (chemisch Sanguis positiv).

3. 12.: Temperaturen: 36,2°—36,4° C., Puls: 122—128.

4. 12.: Patient wurde in den letzten Tagen immer schwächer und schwächer, wird leicht benommen und kommt ad exitum.

Therapie bestand in: Haemostypticis: Clauden, Koagulen, Calcium intravenös und intramuskulär, Kalzan, Stryphnon, Adrenalininjektionen, ferner Bluttransfusionen, Nukleotrat, frisches Knochenmark, Heprakton, Ferrostabil, Nateina, vitaminreiche Kost, Lebertran, Gelatine.

Diagnose: Essentielle Aleukia haemorrhagica (Panmyelophthise).

Zusammenfassung: Die Erkrankung des 9jährigen Schülers begann ganz schleichend, zunächst mit Blässe, allgemeiner Müdigkeit, Mattigkeit, Appetitlosigkeit. Erst nach 8 Wochen traten blaue Flecke am ganzen Körper auf, besonders nach Stoß, Druck oder Schlag (Schule) und blutende Lippenrhagaden, wodurch der Patient erst bettlägerig wurde und erst jetzt ärztliche Hilfe (Krankenhausbehandlung) in Anspruch nahm.

Bei der Aufnahme fielen trotz guten Ernährungszustandes die starke Blässe ohne Ikterus oder Subikterus der Haut oder Schleimhäute auf, die zahlreichen punktförmigen bis dreimark-

stückgroßen und die flächenhaften Hautblutungen im Gesicht, am Körperstamm und Extremitäten, ferner die Blutungen der Nasen- und Mundschleimhaut, des Zahnfleisches, des weichen und harten Gaumens ohne eigentliche Nekrosen. Im Verlauf der Krankheit traten noch Bluthusten und Magen-Darmblutungen mit Teerstühlen auf.

Leber und Milz waren nicht vergrößert. Es bestanden keine Lymphdrüsenschwellungen, keine Urobilinausscheidung.

Temperaturen waren normal bis meist unregelmäßig subfebril (bis 38° C.), 1mal 38,6°, nach Schüttelfrost 39,8° C.

In unserem Falle hat die schwere Anämie mit ihren Begleiterscheinungen das Krankheitsbild eingeleitet, nach 8 Wochen trat dann die durch eine erhebliche Thrombopenie verursachte hämorrhagische Diathese in den Vordergrund des ganzen Krankheitsbildes, so daß die Krankheit bei der Aufnahme klinisch zunächst als essentielle Thrombopenie (maligne thrombopenische Purpura, Morbus maculosus Werlhofi) imponierte.

Jedoch die Blutuntersuchung bei der Aufnahme zeigte alle Zeichen einer schweren Anämie (aplastisch, aregeneratorisch), einer erheblichen Thrombopenie und einer starken Leukopenie, also eine gleichmäßige Schädigung dieser 3 Zellsysteme.

Das rote Blutbild zeigte eine hochgradige Verminderung des Blutfarbstoffes (Oligochromämie): anfangs 34%, später 27% mit einem Färbeindex von 0,8—1,2, starke Verminderung der Erythrocyten (Oligocythämie): anfangs 1 780 000, später 1 070 000 in 1 cbmm mit jeglichem Fehlen von Regeneration (keine Jugendformen) sowie erhöhte Resistenz und Senkung.

Ferner bestand eine auffallende Herabsetzung der Blutplättchen (Thrombopenie): 8 000 in 1 cbmm, die teils normal, teils vergrößert waren, mit stark verlängerter Blutungszeit in vivo, positivem Stauungs- und Klopfversuch und schweren spontanen Haut- und Schleimhautblutungen.

Auch das weiße Blutbild zeigte quantitativ und qualitativ eine starke Veränderung in Form einer erheblichen Leukopenie: anfangs 2 200, später 1 500 weiße Blutkörperchen in 1 cbmm mit absoluter Granulocytopenie und relativer Lymphocytose (absolut normal) mit nur leichter Entzündung des Zahnfleisches. Nekrotisierende Schleimhautveränderungen fehlten in unserem Falle, wie es besonders bei langsamem, schleichenden Verlauf der Fall ist.

Aus diesen drei charakteristischen Befunden der schweren Anämie, Thrombopenie und Leukopenie wurde

intra vitam das Krankheitsbild hämatologisch als eine progressive Aleukie (Panmyelophthise) angesehen mit langsam progredientem Verlauf, der trotz aller möglichen therapeutischen Maßnahmen innerhalb von 10 Wochen zum Tode führte.

Obwohl eine Autopsie aus äußeren Gründen nicht gemacht werden konnte, muß man in unserem Falle wohl mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen, daß zuletzt das Fettmark der langen Röhrenknochen die bei schweren Anämien so gewöhnliche Umwandlung in rotes Zellmark hier nicht erfahren hat, ja, daß sogar die Zellmarkbezirke der Epiphysen und der platten Knochen, der Rippen und Wirbel usw., in eine dünnflüssige, zellarme Masse verwandelt sein dürften. Der 14 Tage vor dem Tode noch schwach positiv ausgefallene Adrenalinversuch, das leichte Ansteigen der granulierten Leukocyten und Thrombocyten im Blut, jedoch ohne Ausschwemmung von Jugendformen, zeigt, daß damals noch keine völlige Vernichtung der Funktion des Blutbildungsgewebes vorgelegen hat.

Fall 3: Fräulein M. M., 28 Jahre, Lehrerin, Behandlung im St. Georg-Krankenhaus vom 4. 10. 38 bis 19. 10. 38 (Exitus).

Familienanamnese: Eltern und 4 Geschwister leben, sind gesund. In der Verwandtschaft keine Tbc. oder Erbkrankheiten.

Eigene Anamnese: Keine Kinderkrankheiten.

Menarche mit 14 Jahren, stets unregelmäßig, vorletzte Menses vor 14 Tagen, letzte Menses seit 1 Woche.

Sonst stets gesund gewesen.

1934 Mandelentzündung, nach 10 Tagen völlige Genesung.

Jetzige Erkrankung: Patientin hat sich während einer Alpentour vom 1. 8. bis 5. 9. 38 matt gefühlt und viel Silargetten zu sich genommen. Patientin machte anschließend den Reichsparteitag in Nürnberg mit, dort soll sie mehrmals in starken Regen gekommen sein und sich dabei erkältet haben. Die gerade aufgetretene Menses soll sofort aufgehört haben, einmal trat starker Schüttelfrost auf.

Seit dem 15. 9. 1938 zunehmende Schwäche und Zahnfleischentzündung mit Zahngeschwüren. Deshalb Behandlung bis 26. 9. 38 bei ihrem Zahnarzt, der sie auf die Hals-, Nasen-, Ohren-Abteilung eines Provinzkrankenhauses verwies. Nach 8 Tagen wurde Patientin wegen Verdachts einer akuten lymphatischen Leukämie der Inneren Abteilung des St. Georg-Krankenhauses überwiesen.

Jetzige Klagen: Seit 1 Woche starke Menstruationsblutungen, Kopfschmerzen, Blässe, Schmerzen im Munde, besonders beim Kauen, vor 4 Tagen plötzlicher Schüttelfrost mit anschließendem Fieber von 39,8° C., seit dieser Zeit stets Fieber um 40° C., seit 2 Tagen Diarrhoen, seit gestern Schwellung des linken Auges und Ameisenlaufen im linken Bein.

Objektiver Befund: Große, starke Patientin in gutem Ernährungszustand.

Muskulatur und Fettpolster gut entwickelt.

Gesicht etwas pastös. Auffallende Blässe der Haut und Schleimhäute. Kein Ikterus oder Subikterus der Skleren und Schleimhäute.

Temperatur: 37,4° C. Puls: 96.

Keine Drüsenschwellungen, keine Oedeme.

Blutstatus:

Hämoglobin	30%
Erythrocyten	1 520 000
Färbeindex	0,9
Leukocyten	500
Thrombocyten	2 800
Differentialzählung:	
stabkernige Leukocyten	2%
segmentkernige Leukocyten	6%
eosinophile Leukocyten	0
basophile Leukocyten	0
Lymphocyten	86%
Monocyten	2%

Das rote Blutbild zeigt geringe Anisocytose, Makrocytose und Poikilocytose. Die kleineren Erythrocyten sind stärker hämoglobinhaltig als die größeren. Blutplättchen sind nur ganz vereinzelt zu finden; sie sind auffallend klein. Die Lymphocyten sowie die Leukocyten entsprechen morphologisch durchaus der Norm.

Blutungszeit in vivo: verlängert.

Gerinnungszeit in vitro:
beginnend nach 1 bzw. 11 Min.,
komplett nach 17 Minuten.

Blutwassermann: negativ.

Bilirubin im Blut: negativ (Serum hell).

Linkes oberes Augenlid oedematös geschwollen, gerötet. 4 Eiterpustelchen am linken Oberlid (innerer Winkel). Conjunctiva frei.

Mundhöhle: Foetor ex ore. Starke Blässe der Mundschleimhaut. Schwarze, belegte Zunge.

Nekrotisches erbsengroßes Geschwür des Zahnfleisches an beiden letzten unteren rechten Backenzähnen und ein kleines linsengroßes Geschwür am linken letzten Backenzahn oben. Zahnfleisch auffallend blaß und blutet vorn zwischen den Schneidezähnen.

Haut: Zwei linsenförmige Petechien am linken Unter- und Oberschenkel.

Thorax: Symmetrisch gebaut, dehnt sich gut und gleichmäßig aus. Lungengrenzen an normaler Stelle, gut verschieblich. Über den Lungen voller Klopfschall und reines Bläschenatmen ohne Nebengeräusche.

Cor: Nicht vergrößert. An allen Ostien kurzes systolisches Geräusch zu hören.

Puls: Frequent, 96 in der Minute, regelmäßig, gleichmäßig, mittelgespannt. Blutdruck: 115/50.

Abdomen: Weich, überall Tympanie, keine Resistenz.

Leber in Mamillarlinie am Rippenbogen, in Mittellinie am Processus xiphoides. Milz nicht palpabel, perkutorisch nicht vergrößert.

Nervensystem: Pupillen reagieren auf Lichteinfall und Konvergenz. Patellarreflexe normal auslösbar. Keine Pyramidensymptome.

Urin: Albumen positiv Spur, Zucker, Bilirubin, Urobilin, Diazo, Indikan negativ, Urobilinogen positiv (Spur); im Sediment viel Erythrocyten (Menses).

Temperatur: 37,4° C.

Blutgruppe: A.

Therapie: Nachmittags sofortige Bluttransfusion von 350 ccm, Cardiazol, Digitalis, Ferrostabil, Kalzan, Sanostol, Heprakton, Spülen mit H_2O_2, Tct. Myrrh., Tct. Rat., Salbei-, Kamillentee, weiterhin Nucleotrat, Clauden, Coagulen usw.

5. 10. 38: Temperaturen 38,2 bis 38,3° C., Puls um 100.

Blutstatus:

Hämoglobin	28%
Erythrocyten	1 570 000
Färbeindex	0,9
Nüchtern Leukocyten	1 000
Nüchtern Thrombocyten	3 700

Differentialzählung:

stabkernige Leukocyten	4%
segmentkernige Leukocyten	14%
Lymphocyten	78%
Monocyten	4%

Blutkörperchensenkung: 100 Teilstriche in 15 Minuten (stark beschleunigt, normal 6—8 Teilstriche in 1 Std.).

Mundhöhle: Derselbe Befund wie oben.

Kleinhandtellergroße Hautblutung am linken Gesäß.

Patientin erhält eine Röntgenreizbestrahlung der Unterschenkelknochen.

Patientin klagt über starke Menstruationsblutungen und Kneifen im Bauch.

6. 10. 38: Nüchtern Leukocyten 1 100.

Temperatur: morgens 37,8°, mittags 38,6°, abends 39,7° C Puls: 100—104.

Serologische und bakteriologische Blutuntersuchung (Staatl. Mediz. Unters.-Amt): Widal für Typhus, Paratyphus A u B. und Bang negativ, kulturell keine pathogenen Keime.

Augenbefund (Geh.Rat Prof. Groenouw): Augengrund normal, keine Blutungen. Am linken inneren Augenwinkel in der Haut des linken Oberlides 4 kleine rundliche Geschwürchen von je etwa 2 mm Durchmesser, auf jedem liegt ein kleines Blutgerinnsel.

2. Bluttransfusion 350 ccm. Danach Schüttelfrost. Fieber bis 39,7° C. Puls: 104.

Pat. blutet stark aus dem Uterus, ganz große Blutcoagula liegen in der Vorlage.

7. 10.: Pat. fühlt sich noch frisch.

Temperaturen: 37,3° bis 38,3° C. Puls: 100—108.

Nüchtern Leukocyten: 700.

Gynäkologischer Befund (Primärarzt Dr. Becker): Große Blutcoagula in der Scheide liegend werden entfernt. Uterus vergrößert, weich. Muttermund etwas vergrößert. Curettement in Evipannarkose.

Histologischer Befund der Abrasio (Prof. Henke): Das Geschabsel besteht hauptsächlich aus Schleimmassen mit nur kleinen Schleimhautstückchen. In diesen ist das Epithel einschichtig, auch gut entwickeltes Stroma. Demnach kein Verdacht auf Malignität. Aber das eigentliche Schleimhautmaterial ist spärlich.

Nachmittags Röntgenreizbestrahlung der Oberschenkelknochen.

8. 10. 38: Blutstatus:

Nüchtern Thrombocyten	7 100
Nüchtern Leukocyten	1 100
Differentialzählung:	
segmentkernige Leukocyten	12%
eosinophile Leukocyten	1%
Lymphocyten	83%
Monocyten	4%

Temperatur: 38,2° C., Puls: 100.

Da die Blässe anhält, mittags 3. Bluttransfusion und 10 ccm Calcium), danach Schüttelfrost bis 40,3° C. (¼ Std.), Puls: 108.

9. 10.: Status idem.

Temperatur: 38,3 bis 39,2° C., Puls: 100—114.

Nucleotrat intramuskulär.

10. 10.: Nüchtern Leukocyten: 1 200.
Nüchtern Thrombocyten: 6 200.

Temperatur: 38°, 38,7°, 39,7° C., Puls: 100—96.

Nucleotrat 10 ccm intramuskulär.

11. 10.: 4. Bluttransfusion (350 ccm). Kein Schüttelfrost.

Nucleotrat 10 ccm intramuskulär.

Temperatur: 38,4° bis 39,1° C., Puls: 96—104.

12. 10.: Nüchtern Leukocyten: 1 200.

Nucleotrat intramuskulär.

Röntgenreizbestrahlung der Unterarmknochen.

13. 10.: Status idem.

Blutstatus:

Nüchtern Leukocyten	1 000
Nüchtern Thrombocyten	6 200
Hämoglobin	36%
Erythrocyten	2 900 000
Färbeindex	0,62
Differentialzählung:	
stabkernige Leukocyten	0
segmentkernige Leukocyten	12%
basophile Leukocyten	Ø
eosinophile Leukocyten	Ø
Lymphocyten	84%
Monocyten	4%

Temperatur: 38,3° bis 39,2° C., Puls: 104—108.

14. 10.: Nüchtern Leukocyten: 1 100.

Temperatur: 38,9° C., Puls: 106.

5. Bluttransfusion (350 ccm). Danach starker Schüttelfrost bis 40,8° C., dabei Herzbeklemmungen.

In der Nacht um 24 Uhr 2. Schüttelfrost.

15. 10.: Temperatur: 40,2° C., Puls: 112.

Nüchtern Leukocyten: 800.

16. 10.: Starke Zahnfleischblutungen zwischen den Zähnen, besonders Schneidezähne. Unterkiefer voller Blutcoagula. Das Kopfkissen ist vollkommen blutig.

17. 10.: Nüchtern Leukocyten: 400.
Nüchtern Thrombocyten: 2 000.

Patientin fühlt sich elend, ist kurzatmig.

Temperaturen: 38,4°, 39,4°, 40,4° C., Puls: 118—116.

Adrenalin subkutan.

Patientin klagt über Leibschmerzen.

Am ganzen Körper kleine flohstichartige Hautblutungen im Gesicht, am Kinn, Halsgegend, Brust, Abdomen.

Leib: gespannt.

Patientin ist apathisch.

18. 10.: Blutstatus:

Nüchtern Leukocyten	300
Hämoglobin	35%
Erythrocyten	1 540 000
Färbeindex	1,0

Temperatur: 39,5° C., Puls: 112.

Patientin ist benommen, wirft sich unruhig hin und her. Nackensteifigkeit, Babinski positiv, Zähneknirschen.

Leber, Milz nicht palpabel, perkutorisch nicht vergrößert.

Patientin wird immer elender.

Puls: stark frequent, 160 Schläge, Schlagen der Karotiden.

Homoseran 20 ccm, da Transfusion nicht mehr gemacht werden konnte.

19. 10.: Nachts 2 Uhr Exitus letalis.

Diagnose: Essentielle Aleukia haemorrhagica (Panmyelophthise).

Zusammenfassung: Die Erkrankung der 28jährigen Lehrerin begann ca. 4 Wochen vor der Aufnahme nach starker Durchnässung mit starker Erkältung, Schüttelfrost und Sistieren

der gerade aufgetretenen starken Menses, nachdem sich Patientin vorher schon 5 Wochen lang während einer Alpentour matt gefühlt hatte. 8 Tage später (3 Wochen vor der Aufnahme) trat eine Entzündung des Zahnfleisches mit Geschwüren auf, weswegen zuerst zahnärztliche, 8 Tage später fachärztliche Behandlung durch Hals-, Nasen-, Ohrenarzt stattfand. Nach weiteren 8 Tagen wegen Verschlimmerung des Allgemeinbefindens (starke Menstruationsblutungen, Kopfschmerzen, Blässe, Schmerzen im Munde, Schüttelfrost, hohes Fieber, Diarrhoen, Schwellung des linken Auges) und Verdachts auf eine Blutkrankheit (akute lymphatische Leukämie) Aufnahme ins St. Georg-Krankenhaus zu Breslau.

Bei der Aufnahme bestand bei gutem Ernährungszustand eine auffallende Blässe der Haut und Schleimhäute ohne Ikterus oder Subikterus der Skleren und Schleimhäute, Zahnfleischblutungen und nekrotische Geschwüre des Zahnfleisches, nur wenige linsenförmige Hautblutungen an der linken Unterextremität, 4 kleine Geschwürchen an der Haut des linken Oberlides, heftigste, unstillbare Menstruationsblutungen mit großen Blutcoagula, Tachycardie.

Die Temperaturen waren während der ganzen Krankenhausbehandlung hoch, remittierend, zwischen 38°—40° C.

Auch in diesem Falle bestanden keine Lymphdrüsenschwellungen, keine Vergrößerung der Leber und Milz, keine vermehrte Urobilinausscheidung im Harn und ein negativer Bilirubinnachweis im Blut.

Die Blutuntersuchung bei der Aufnahme ergab eine erhebliche Verminderung sämtlicher aus dem Knochenmark stammenden Blutelemente. Es bestand eine hochgradige Anämie, Leukopenie und Thrombopenie, hämatologisch also die charakteristischen Zeichen einer Aleukia haemorrhagica s. Panmyelophthise.

Das rote Blutbild zeigte eine hochgradige Verminderung des Blutfarbstoffes, eine Oligochromämie von 30% mit normalem Färbeindex von 1,0, eine erhebliche Verminderung der Erythrocyten, eine Oligocythämie von 1 520 000 mit geringer Anisocytose und Poikilocytose und Fehlen von Zeichen jeglicher Regeneration (Polychromasie, basophile Tüpfelung, Normoblasten usw.) und eine stark beschleunigte Senkung.

Das weiße Blutbild zeigte bei der Aufnahme eine auffällige Verminderung der weißen Blutkörperchen, eine Leukopenie von nur 500 Leukocyten mit erheblicher Granulocytopenie (40) und absoluter Lymphopenie (430), wenn auch relativ vermehrt (86%), mit Nekrosen des Zahnfleisches und des Augenlides.

Ferner bestand eine starke Verminderung der Thrombocyten, eine Thrombopenie von 2800 mit verlängerter Nachblutungszeit, unstillbaren Schleimhautblutungen des Uterus, weniger stark des Zahnfleisches und der Haut im Endstadium der Erkrankung.

Die serologischen und bakteriologischen Blutuntersuchungen waren negativ.

Im Gegensatz zum vorherigen Fall wurde hier schon im Beginn ein akuter Krankheitsverlauf mit hohem Fieber, Schüttelfrost, schwersten Schleimhautblutungen (Uterus, Zahnfeisch), Nekrosen des Zahnfleisches und der Haut und einem rasch progredienten weiteren Verlauf beobachtet, der innerhalb von ca. 6 Wochen unter Meningismus (Blutung?) zum Tode führte, wenn auch durch wiederholte Bluttransfusionen und Röntgenreizbestrahlungen vorübergehend im Blutbild eine leichte Besserung angedeutet war.

Pathogenese und Aetiologie: Ihrem Wesen nach ist die hämorrhagische Aleukie als ein Folgezustand von schwersten Schädigungen der Hämatopoese, der Blutbildung im Knochenmark, anzusehen, und zwar der Erythropoese, der Leukopoese und der Thrombopoese. In voll ausgebildeten Fällen hat das Knochenmark im wesentlichen seine Funktionen eingestellt. Die Autopsie ergibt in allen Knochen, auch in den kurzen Knochen die Umwandlung des normalen blutbildenden roten Markes in Fettmark, Fasermark bzw. Gallertmark. Die wenigen vorhandenen Zellen sind überwiegend Lymphocyten und mehr oder weniger atypische Myeloblasten. Megakaryocyten sind meist gar nicht, Erythroblasten oft erst nach längerem Suchen zu finden. Es besteht somit eine weitgehende Atrophie, eine echte Panmyelophthise des Knochenmarks, mit daraus resultierendem Fehlen der aus dem Knochenmark stammenden Zellen im peripheren Blut, wodurch das ganze klinische Bild seine Erklärung findet. Die in letzter Zeit viel angewandte Sternalpunktion kann oft schon bei Lebzeiten des Patienten bezüglich der Pathogenese als ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel gelten.

Die eigentliche Ursache der essentiellen Aleukia haemorrhagica ist noch unbekannt. Ob es sich bei der Erkrankung um einen exogenen Mangelzustand, also eine Art Avitaminose handelt, ist bis jetzt noch nicht entschieden. Ob stets eine konstitutionelle, vielleicht auch ererbte Schwäche des Marksystems anzunehmen ist, wird zurzeit noch diskutiert. Die Ergebnisse der von Huber (12) ausgeführten Stammbaumuntersuchungen bei Panmyelophthisekranken sprechen vielleicht für eine vererbbare konstitutionelle Markschwäche.

Für die symptomatischen, sekundären Aleukien, die der essentiellen Form in ihrem anatomisch-pathologischen und klinischen Bild gleichen und im großen und ganzen also keine besonderen Eigenheiten zeigen, sind in der Literatur eine Reihe von bekannten Ursachen beschrieben worden; als solche kommen hauptsächlich in Betracht: schwere Infektionen, eine Reihe von exogenen Intoxikationen und übermäßige Strahleneinwirkung durch Röntgen und Radium.

Einzelne Beobachtungen sind bekannt, daß sich im Verlauf von typischen, schweren Infektionsprozessen, z. B. Typhus, Diphtherie, Malaria, chron. Ankylostomiasis, chron. Polyarthritis, chron. Osteomyelitis, Lues (?) usw. eine akute Aleukia haemorrhagica entwickeln kann. Jede kryptogenetische Aleukie einer septischen Erkrankung zuzuzählen, ist wohl nicht statthaft, wenn auch bis zu einem gewissen Prozentsatz infektiös-toxische Noxen in Frage kommen. Meistens ist die im Verlauf aufgetretene septische Infektion sekundärer Natur, da der Organismus durch die Leukopenie, durch den Leukocytenschwund, seiner wichtigsten Abwehrkräfte beraubt ist.

Eine große Anzahl von äußeren Schädlichkeiten sind als Ursache der hämorrhagischen Aleukie verantwortlich gemacht worden, so exogene Intoxikationen (chemisch-toxische Noxen): Am häufigsten wird Neosalvarsan (Arseno-Benzol) im Verlauf antiluetischer Kuren, mit Quecksilber oder Wismut kombiniert, angegeben. Es handelt sich hier wohl sicherlich um eine angeborene oder erworbene Überempfindlichkeitsreaktion, denn die in den beschriebenen Fällen angewandten Dosen sind relativ klein, während die meisten Menschen auch wesentlich größere Mengen von Salvarsan schadlos vertragen. Nach Salvarsan kommt es meist zur akuten Form der Aleukia haemorrhagica, seltener zu der chronischen Form.

Nicht ganz selten tritt das Krankheitsbild nach einer Behandlung mit Goldpräparaten auf, die in letzter Zeit häufiger verwendet wurden, so zum Beispiel nach Behandlung mit Solganal und Sanokrysin. Auch nach Verabreichung von Sulfamidpräparaten (Prontosil usw), Wismut, Quecksilberpräparaten, Spirozid (Arsenobenzolpräparat), sowie von Benzol oder dem chemisch verwandten Phenylhydrazin (als Medikamente bei Leukaemien) sind Aleukien beobachtet worden. Bei all diesen durch Medikamente hervorgerufenen Aleukien handelt es sich wohl mit größter Wahrscheinlichkeit um Überempfindlichkeitreak-

tionen gegen doch meist normal oder sogar unternormal dosierte Medikamente.

Im Gegensatz zu den durch Überempfindlichkeit gegen Medikamente hervorgerufenen Aleukien sind die durch Benzol und deren Derivate in gewerblichen Betrieben verursachten Aleukien echte Intoxikationen (Vergiftungen), wenn auch die Empfänglichkeit für die Gifte bei den einzelnen Individuen etwas unterschiedlich ist. Das Benzol wird in den verschiedensten gewerblichen und industriellen Betrieben als Lösungsmittel, besonders für Gummi und Farben, und auch als Betriebsstoff für Motoren, auch für Automobile verwendet. Ähnlich wie Benzol wirken die dem Benzol chemisch verwandten Stoffe Xylol und Toluol, die in ähnlicher Weise wie das Benzol und auch in Gemischen mit dem letzteren verwendet werden. Auch durch Benzin, das übrigens sehr häufig mit Benzol gemischt wird, und andere in gewerblichen Betrieben verwandte Stoffe, wie Trinitrobenzol, Trichloraethylen, Trichlorkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff kommt es zu analogen klinischen Erscheinungen.

Auch Strahlenwirkung durch Röntgen und Radium sind häufig die Ursachen einer Aleukia haemorrhagica, wobei es sich bei den therapeutischen Bestrahlungen z. T. um übermäßig hohe Strahlendosierungen, z. T. um Überempfindlichkeit der Patienten handelt. Aber auch bei sehr geringer, jedoch andauernder Strahleneinwirkung kommen derartige Schädigungen der Blutbildung vor, so bei Menschen, die beruflich als Röntgenologen, Radiumchemiker, als Angestellte von Röntgen- und Radiuminstituten oder als Radiumarbeiter und -arbeiterinnen in Bergwerken und Fabriken tätig sind.

Als Anhang möge diesen obigen durch noch unbekannte bzw. bekannte Noxen hervorgerufenen echten haemorrhagischen Aleukien essentieller und secundärer Natur weiterhin noch die Aleukien anderer Pathogenese gegenübergestellt werden, die teils nach Jagić-Spengler (13) auf einer — wenn auch schwer zu erklärenden — Sperre der Zellausschwemmung aus dem Knochenmark, teils nach E. Frank (l. c.) auf einer Myelo-Metamorphose [splenopathische Markhemmung (Aleukia splenica, splenomeseraica, spleno-hepatica) oder neoplastische Gewebswucherung] beruhen. So kommt im letzteren Falle das Krankheitsbild der haemorrhagischen Aleukie nicht gerade selten bei leukaemischen Erkrankungen, sowohl bei akuten Leukämien

und Pseudoleukämien, als auch in den terminalen Stadien der chronischen Leukämien und Pseudoleukämien ohne therapeutische Strahlenschädigung vor, ferner mitunter bei Myelomen, bei metastatisch im Knochenmark auftretenden Geschwülsten, z. B. bei multipler, generalisierter Knochenkarzinose mit osteoplastischer, nicht osteoklastischer Wachstumstendenz (u. a. Severin [14]), sowie bei osteosklerotischen Prozessen, besonders bei der Marmorknochenkrankheit.

Was die **Differentialdiagnose** angeht, so kommen eine Reihe von Krankheiten in Frage, die in ihren äußeren Erscheinungen der Aleukia haemorrhagica sehr ähneln.

In erster Linie ist hier an die Stomatitis ulcerosa zu denken, die mit den gleichen Erscheinungen im Munde auftritt wie die Aleukie. Klarheit schafft hier bald die antiseptische Therapie. Nach Ausschaltung der aetiologischen Momente, z. B. schlecht sitzender Prothesen oder kariöser Zähne, und mehrtägiger Behandlung mit kräftigen Antisepticis klingen die Erscheinungen ab, wenn es sich um eine Stomatitis handelt. Außerdem sind die Blutungen aus dem Zahnfleisch bei einer Stomatitis bei weitem nicht so stark wie bei einer Aleukie.

Auf Grund der äußeren Erscheinungen ist dann noch an Skorbut zu denken. Untersucht man jedoch die Mundhöhle genauer, so findet man, daß bei Skorbut die Gewebsnekrosen auf die Gingiva beschränkt bleiben, während sie sich bei einer Aleukie auf andere Teile der Mundhöhle sowie den Rachen und Tonsillen bis tief in den Oesophagus hinein ausbreiten. Da der Skorbut zu den Avitaminosen zu zählen ist, verschwinden nach Verabreichung von vitaminreicher Kost und medikamentöser Vitaminzufuhr (Vigantol, Askorbin) bald die pathologischen Erscheinungen. Eine eindeutige und entscheidende Klärung bringt das Blutbild. Beim Skorbut ist die Zusammensetzung des Blutes und der korpuskulären Elemente (inklusive Blutplättchen) absolut normal. Dagegen fällt der Rumpel-Leedesche Stauungsversuch positiv aus. Die Blutung erfolgt nicht, weil das Blut pathologisch verändert ist (sekundäre Thrombopenie), sondern aus kleinsten Spalten, die sich in den Gefäßwänden durch Zerstörung der intrazellulären Kittsubstanz gebildet haben, eine Schädigung, die sich erfahrungsgemäß bei Avitaminosen einzustellen pflegt.

Die essentielle Thrombopenie unterscheidet sich von der Aleukie durch das Fehlen der Gewebszerstörungen, der nekrotisierenden Prozesse der Schleimhäute, besonders des Mundes, da ja das weiße Blutbild je nach der Stärke des Blutver-

lustes eine mehr oder weniger ausgesprochene Leukocytose zeigt. Gemeinsam ist beiden Krankheiten der Mangel an Blutplättchen, die Ursachen für diesen Zustand sind aber verschiedene. Bei der Thrombopenie ist die Menge der Megakaryocyten im Knochenmark nicht vermindert, die Zellen selbst sind aber pathologisch verändert, insofern als die Azurgranulation fehlt. Dagegen sind bei der Aleukie nur spärlich Megakaryocyten im Mark nachweisbar, dafür sind aber die wenigen Elemente, die man findet, qualitativ normal, bis sie völlig verschwunden sind.

Eine Verwechslung der Aleukia haemorrhagica mit der echten perniciösen Biermer-Ehrlichschen Anaemie ist, wenn man das gesamte klinische und haematologische Bild berücksichtigt, schwer möglich, höchstens im Stadium der finalen Erschöpfung. Zungenbrennen, Zungenatrophie und Paraesthesien, Ikterus, starke Bilirubinämie, Urobilin-, Urobilinogenurie und Achylie sowie das typische hyperchrome megalocytisch-megaloblastische Blutbild und das Megaloblastenmark sprechen deutlich für das Vorhandensein einer Perniciosa. Auch ein Übergehen der perniciösen Anaemie in ein aplastisches Stadium, in eine Aleukia haemorrhagica s. Panmyelophthise, kommt nicht vor.

Gegenüber der Agranulocytose, die in den nekrotischen Mundprozessen der Aleukie gleicht, stützt sich die Differentialdiagnose hauptsächlich auf das Blutbild. Man findet bei der Agranulocytose eine hochgradige Verminderung der Gesamtleukocytenzahl bei völligem Fehlen der Neutrophilen und Eosinophilen, während Erythrocyten und Thrombocyten in normaler Menge vorhanden sind.

Die Anaemia splenica bzw. Aleukia oder Hypoleukia splenica mit der stationären oder langsam progredienten Anaemie, der Neigung zur Leuko- und Thrombopenie — die aber beide nur in seltenen Fällen zu klinischen Erscheinungen führen — ist durch den mehr oder minder großen Milztumor von der echten Aleukia haemorrhagica leicht zu trennen.

Gegen akute Leukaemien mit Leukopenie und echte akute Pseudoleukaemien (Aleukaemien) mit ihren ulcerösen, gangräneszierenden Prozessen in der Mund- und Rachenhöhle, in den aboralen Teilen des Verdauungstraktus oder anderen Hohlorganen und mit ihren durch symptomatische Thrombopenie bedingten Haut- und profusen Schleimhautblutungen im Verein mit der rasch sich entwickelnden Anaemia gravis und der häufig folgenden septischen Allgemeininfektion ist die Aleukia haemorrhagica schon äußerlich klinisch abzugrenzen durch das Fehlen von Drüsen-, Leber- und

Milzschwellungen, besonders aber durch eine genaue Blutuntersuchung. Bei den obigen speziellen leukämischen Bluterkrankungen findet man ein qualitativ abnormes weißes Blutbild mit jungen unreifen Vorstufen bzw. Stammzellen (Myeloblasten, Lymphoidocyten usw.). Zuletzt wird die histologische Untersuchung den Sachverhalt endgültig klären.

Auch Sepsis und septisch-infektiöse Krankheiten, bei denen infolge der Schwere der Infektion statt einer Leukocytose eine Leukopenie auftritt, können manchmal der Aleukia haemorrhagica sehr ähneln; jedoch das quantitative und besonders das qualitative Blutbild mit Linksverschiebung und Myelocytose klärt die Diagnose. Hohes Fieber mit Leukopenie, Darmblutung und Darmgeschwüren haben mehrfach klinisch und autoptisch zu der Fehldiagnose eines Typhus geführt, die eine exakte serologische und bakteriologische Blutuntersuchung verhindert hätte.

Die **Prognose** der essentiellen hämorrhagischen Aleukie sive Panmyelophthise ist absolut infaust. Etwas günstiger ist die Prognose in den Fällen von symptomatischer Aleukie, wo sich als aetiologisches Moment die toxische Wirkung von Medikamenten, Benzoldämpfen usw. oder Strahlenschädigung nachweisen läßt. Hier kann es eventuell zu einer Restitutio ad integrum kommen, wenn die schädigende Noxe rechtzeitig erkannt und ausgeschaltet wird, und die Therapie zu einer Zeit einsetzen kann, in der bei Vorhandensein von noch regenerationsfähigem Knochenmark der Prozeß zum Stillstand gebracht werden kann.

Das Ziel der **Therapie** muß sein, die progrediente Atrophie des Knochenmarkes zu beheben und die Neubildung des verlorenen Bestandes an festen Blutelementen zu fördern. Daneben müssen die äußerlichen Symptome therapeutisch erfaßt werden. Um die physiologische Ausmerzung von roten Blutkörperchen herabzusetzen, wird von verschiedenen Autoren die Exstirpation der Milz empfohlen, ein Eingriff, über dessen therapeutischen Wert die Ansichten noch geteilt sind. Da bei der Aleukie die Milz atrophiert und das Stroma degeneriert, ist die physiologische Hämolyse seitens der Milz so wie so unterbrochen, und andererseits müssen sich die Kranken noch in einem ziemlich kräftigen Zustande befinden, wenn die Operation Aussicht auf Erfolg haben soll.

Um das Knochenmark zu erneuter Tätigkeit, zur Blutneubildung anzuregen, kommt neben der chemischen Reizkörpertherapie (intramuskuläre Injektionen von Phlogetan, Nuclein-

säure, Nucleotide, Adrenalin usw.) auch die Röntgenreizbestrahlung des Knochenmarks in Anwendung.

Der progressiven Tendenz der Gewebsnekrosen begegnet man mit kräftigen, gewebsfreundlichen Antisepticis. Über die Anaemie hilft man dem Patienten mit häufigen Bluttranfusionen hinweg, wobei zur Vervollständigung der Therapie Eisen, manchmal kombiniert mit Kupfer, gegeben wird. Man hat auch Leber und Leberextrakte in großen Dosen verabreicht, ferner frisches, rotes Knochenmark, teils peroral, teils als Extrakt injiziert.

Zur Beeinflussung der hämorrhagischen Diathese mit ihren Haut- und Schleimhautblutungen werden neben den häufigen Bluttransfusionen blutstillende Medikamente, Haemostyptica, empfohlen, die teils intravenös, teils intramuskulär, teils lokal angewendet werden: Clauden, Coagulen, 10%ige NaCl-Lösung, Manetol, Sangostop, Congorot, Stryphnon, Kalkpräparate usw.

Über den speziellen therapeutischen Maßnahmen darf die allgemeine, zur Anregung der Blutbildung übliche Therapie nicht vergessen werden: Längerer Aufenthalt in günstigen klimatischen Verhältnissen an der See, im Mittelgebirge oder gar in Höhen über 1500 Meter, eine vitaminreiche Kost, also eine frische Gemüse, Zitronen, Salate, Obst usw. bevorzugende Ernährung unter Hinzufügung von Vitaminpräparaten und Lebertran.

Bei den symptomatischen Aleukien mit bekannter Aetilogie müssen die Patienten rechtzeitig der weiteren Einwirkung der krankmachenden Noxe entzogen werden.

Wenn nun trotz aller wohlbegründeten therapeutischen Maßnahmen die Heilungserfolge recht spärlich sind, so findet dies seine Begründung einmal in der Schwere der Krankheit und dann in der Tatsache, daß die Fälle erst zur Behandlung kommen, wenn die Atrophie des Markes soweit fortgeschritten ist, daß eine Regeneration nicht mehr möglich ist.

Obwohl die Blutkrankheiten nicht in das eigentliche Fachgebiet des Zahnarztes gehören, muß doch auf die Bedeutung dieses Krankheitsgebietes für den Zahnarzt hingewiesen werden (u. a. Severin [14]), da die deutlichen Symptome der Blutkrankheiten und insbesondere der essentiellen (primären, idiopathischen) und der symptomatischen (sekundären) Aleukia haemorrhagica sive Panmyelophthise ausgedehnte Erscheinungen in der

Mundhöhle zeigen. Bei der Untersuchung der Mundhöhle kann der Zahnarzt Veränderungen vorfinden, die den Verdacht auf Aleukia haemorrhagica rechtfertigen. Hierhin gehören besonders Ulcerationen, ferner Blutungen und Blässe des Zahnfleisches und der Mundschleimhaut. Wenn derartige Erscheinungen beobachtet werden und die einschlägige zahnärztliche Therapie keine Besserung des Zustandes herbeiführt, so ist die Überweisung des Patienten an einen Internisten angezeigt, um durch eine genaue quantitative und qualitative Untersuchung des Blutes eine rechtzeitige, klare und exakte Diagnose zu sichern, so daß die geeigneten therapeutischen Maßnahmen getroffen werden können zu einem Zeitpunkt, an dem Aussichten auf einen vielleicht noch günstigen Verlauf bestehen. Gerade die Stellung der Frühdiagnose und die rechtzeitige Zuführung des Kranken in Spezialbehandlung sind die Momente, die die Bedeutung der Blutkrankheiten für den Zahnarzt charakterisieren und ihn über sein eigentliches Arbeitsgebiet hinaus einen Helfer seines Patienten sein lassen.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Primärarzt Dozent Dr. med. Severin für die Überlassung des Themas, der Krankenblätter sowie für das freundliche Entgegenkommen bei der Anfertigung der Arbeit meinen ergebensten Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Türk: Wien. klin. Woch. 1907 Nr. 6.
2. Pappenheim: Fol. haemat. Bd. 12.
3. Weber: cit. nach Schulten: Lehrbuch der klin. Hämatologie, 1939.
4. Roversi: cit. nach Schulten: Lehrbuch der klin. Hämatologie, 1939.
5. Engel: Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 40 1900.
6. Helly: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 20 Nr. 26 1907 und Prager med. Woch. 1908.
7. Naegeli: cit. nach Schulten (s. u. 3).
8. Askanazy: cit. nach Schulten (s. u. 3).
9. Bock: cit. nach Schulten (s. u. 3).
10. Kaznelson: cit. nach Schulten (s. u. 3).
11. Strasser: Wien. klin. Woch. 1932, 548.
12. Huber: Klin. Wochenschrift 1939 S. 1145.
13. Jagić u. Spengler: Med. Klinik 1923.
14. Severin: a) Prostatacarcinom unter eigenartigem Symptomenkomplex. Zentralbl. f. Chirurg. 1930 Nr. 34 S. 33.
    b) Osteoklastische und osteoplastische generalisierte Knochenkarzinose bei primärem Prostatakarzinom. Med. Klinik 1935, Nr. 33, S. 1088.
15. Severin: Leukämische Mundschleimhauterkrankungen. Vortrag in der Schles. Zahnärztl. Gesellschaft 5. 3. 1927.
    — Die Mundschleimhautveränderungen bei akuter Leukämie. Dissertation Norbert Alexander, 1925, Breslau.
    — Die Agranulocytose in ihrer Bedeutung für den Zahnarzt. Dissertation Friedrich Anders, 1931, Breslau.
    — Die akute lymphatische Leukämie in ihrer Bedeutung für den Zahnarzt. Dissertation Günter Briesemann, 1936, Breslau.
    — Die essentielle Thrombopenie in ihrer Bedeutung für den Zahnarzt. Dissertation Liselotte Hübner, 1937, Breslau.
    — Die chronische aleukämische Myelose in ihrer Bedeutung für den Zahnarzt. Dissertation Kurt Gnoth, 1937, Breslau.

— Die essentielle und symptomatische Agranulocytose in ihrer Bedeutung für den Zahnarzt. Dissertation Alwin Brunn, 1938, Breslau.

— Die chronische lymphatische Leukämie in ihrer Bedeutung für den Zahnarzt. Dissertation Wilhelm Triber*, 1938, Breslau.

— Die akute myeloische Leukämie in ihrer Bedeutung für den Zahnarzt. Dissertation Günther Jeczewski, 1939, Breslau.

— Die chronische aleukämische Lymphadenose in ihrer Bedeutung für den Zahnarzt. Dissertation Erich Möws, 1939, Breslau.

— Zur Klinik der Hodgkinschen Krankheit, des malignen Granuloms. Dissertation Günther Rabe, 1939, Breslau.

— Die akute aleukämische Lymphadenose in ihrer Bedeutung für den Zahnarzt. Dissertation Horst Hammer, 1939, Breslau.

— Die essentielle hypochrome Anämie (achylische Chloranämie) in ihrer Bedeutung für den Zahnarzt. Dissertation Wolfgang Grützner, 1940, Breslau.

Weitere Literatur wurde benutzt:

Schulten: Lehrbuch d. klin. Hämatologie, 1939.

Jagić u. Klima: Klinik u. Therapie d. Blutkrankheiten, 1934.

Cohnheim:* cit. nach Frank: Berliner klin. Wochenschrift 1915 Nr. 37.

Ehrlich:* Charité-Ann. Bd. 13/188.

Hirschfeld:* Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 18 1906.

E. Frank:* Berl. klin. Wochenschr. 1915 Nr. 37 u. 41, 1916/21 und 1917/24, und in Schittenhelm: Handb. d. Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. II, 1925.

Klemperer:* cit. nach Schulten: Lehrbuch der klin. Hämatologie, 1939.

* Nichtarier.

Lebenslauf.

Ich, Georg Thürnagel, evangelischer Konfession, deutscher Reichsangehöriger, wurde am 8. Januar 1901 in Köthen in Anhalt als Sohn des Justizinspektors Gustav Thürnagel geboren. Vom 10. bis 19. Jahre besuchte ich das Ludwigsgymnasium in Köthen, wo ich 1920 das Reifezeugnis erhielt. Nach Ableistung eines Praktikantenjahres im Bergbau widmete ich mich an der Bergakademie in Clausthal und in Freiberg dem Studium der Bergbaukunde. Vom Jahre 1929 studierte ich dann Zahnheilkunde in Breslau und legte das Staatsexamen am 19. November 1934 an der Universität in Breslau ab. Hierauf war ich bis zum 15. Oktober 1935 als Assistent tätig und ließ mich dann am 24. Oktober 1935 in Guben (Lausitz) als Zahnarzt nieder.